



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**SÍNDROME FEBRIL AGUDO Y LOS PATÓGENOS BACTERIANOS
EMERGENTES Y REEMERGENTES IDENTIFICADOS EN LOS
PACIENTES ATENDIDOS EN LA
RED DE SALUD LEONCIO PRADO 2016**

**TESIS
PARA OPTAR**

EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA

**PRESENTADA POR
WILMER GIANFRANCO SILVA CASO**

**ASESOR
MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR**

**LIMA - PERÚ
2023**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**SÍNDROME FEBRIL AGUDO Y LOS PATÓGENOS BACTERIANOS
EMERGENTES Y REEMERGENTES IDENTIFICADOS EN LOS
PACIENTES ATENDIDOS EN LA
RED DE SALUD LEONCIO PRADO 2016**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA**

**PRESENTADA POR
WILMER GIANFRANCO SILVA CASO**

**ASESOR
DR. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR**

LIMA, PERÚ

2023

JURADO

Presidente: Dr. José L. Pacheco de la Cruz

Miembro: Dr. Humberto Ricardo Poma Torres

Miembro: Mg. Carolina Malamud Kessler

A mi madre,
por su apoyo permanente e incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Juana M. Del Valle M., Dra. en Biomedicina, por el apoyo incondicional.

Al doctor Manuel Izaguirre, por la asesoría metodológica y recomendaciones durante este proceso.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	25
VII. RECOMENDACIONES	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	

RESUMEN

El objetivo fue establecer la etiología infecciosa del síndrome febril agudo basado en el análisis de patógenos bacterianos emergentes y reemergentes identificados en los pacientes atendidos en la red de salud Leoncio Prado año 2016. Se desarrolló un estudio observacional, de alcance descriptivo comparativo y de medición de corte transversal. Se analiza una base de datos secundaria obtenida a partir de un estudio inicial realizado en establecimientos de la Red de Salud Leoncio Prado. Todas las muestras fueron analizadas por test de amplificación de material genético para determinar la presencia de agentes bacterianos infecciosos. Se estableció una estrategia de vigilancia de síndromes febriles basados en la clínica del paciente. De las 279 muestras analizadas 23 (8.2%) resultaron positivas para infección por *Rickettsia spp.* En cuando a las muestras positivas para *Leptospira spp.*, en total fueron 15 (5.4%). Las mujeres tenían una mayor frecuencia de infección por *Rickettsia spp.*, 13 (53.3%); mientras que los varones, mayor frecuencia de infección por *Leptospira spp.* 10 (66.7%). Se presentó fiebre en todos los individuos, el síntoma general más común reportado fue dolor de cabeza con una frecuencia del 100.0% (n = 23) y 86.7% (n=13) seguido de mialgia con 91.3% (n = 21) y 66.7%(n=10) para *Rickettsia* + y *Leptospira* + respectivamente. En conclusión, el hallazgo muestra un precedente epidemiológico de estos patógenos en la región. El hallazgo etiológico de ambos patógenos como responsables del síndrome febril agudo es de baja frecuencia en la región estudiada.

Palabras clave: *Rickettsia*, *Leptospira*, fiebre

ABSTRACT

The objective was to determine the infectious etiology of acute febrile syndrome based on the analysis of emerging and re-emerging bacterial pathogens identified in patients treated in the Leoncio Prado health network in 2016. An observational study was carried out, with a comparative descriptive scope and cross-sectional measurement. A secondary database obtained from an initial study carried out in health establishments of the Leoncio Prado Health Network is analyzed. All samples were analyzed by nucleic acid amplification test to determine the presence of infectious bacterial agents. A surveillance strategy for febrile syndromes based on the patient's symptoms was established. It was obtained that of the 279 samples analyzed, 23 (8.2%) were positive for infection by *Rickettsia spp.* As for the positive samples for *Leptospira spp.*, there were a total of 15 (5.4%). Women had a higher frequency of infection by *Rickettsia spp.*, 13 (53.3%) while men had a higher frequency of infection by *Leptospira spp.* 10 (66.7%). Fever was present in all patients, the most common general symptom reported was headache with a frequency of 100.0% (n = 23) and 86.7% (n = 13) followed by myalgia with 91.3% (n = 21). and 66.7%(n=10) for *Rickettsia +* and *Leptospira +* respectively. In conclusion, we describe an epidemiological precedent for these pathogens in the region. The etiological finding of both pathogens as responsible for the acute febrile syndrome is of low frequency in the studied region.

Keywords: *Rickettsia*, *Leptospira*, fever

NOMBRE DEL TRABAJO

SÍNDROME FEBRIL AGUDO Y LOS PATÓGENOS BACTERIANOS EMERGENTES Y REEMERGENTES IDENTIFICADOS EN LOS PAC

AUTOR

WILMER GIANFRANCO SILVA CASO

RECuento DE PALABRAS

10162 Words

RECuento DE CARACTERES

56863 Characters

RECuento DE PÁGINAS

46 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

731.8KB

FECHA DE ENTREGA

Jul 31, 2023 8:41 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jul 31, 2023 8:42 AM GMT-5

● **18% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 18% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 14% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cross

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome febril aguda (SFA) es una entidad de presentación habitual en establecimientos de salud de atención primaria y tiene una amplia etiología. En regiones tropicales y subtropicales se asocia con infecciones de causa parasitaria, bacteriana y/o viral (1,2). Se ha reportado que la presentación clínica del síndrome febril agudo de origen infeccioso no es específica del agente causal, se autolimita y por lo general es de corta duración (1). Debido al amplio espectro de diagnósticos diferenciales y la falta de test de diagnóstico en el lugar de atención, no se logra realizar un adecuado diagnóstico etiológico lo que conlleva a proporcionar un tratamiento empírico (3, 4).

Entre los agentes causales de síndrome febril agudo se encuentran los patógenos bacterianos, y de particular importancia en salud pública, las bacterias emergentes y reemergentes implicadas en nuevos brotes infecciosos que en los últimos 20 años han producido eventos con potencial epidémico (2,5).

Entre los principales factores relacionados con la presencia e identificación de microorganismos bacterianos destaca el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas con empleo de técnicas moleculares, aumento de la exposición humana a agentes infecciosos debido a los cambios sociodemográficos y ambientales, por último, la aparición de cepas bacterianas más virulentas (6).

En Latinoamérica, la etiología infecciosa se puede dividir en dos categorías: los que cuentan con registro de transmisión en América Latina pero que en la mayoría de los casos se descuidan y se sub diagnostican y por lo tanto no se informan de forma adecuada; y los que tienen características de transmisión desconocidas o poco estudiadas en la región y que son candidatos para el surgimiento en América Latina. Al considerar ambas categorías destacan la Leptospirosis, Bartonellosis y Rickettsiosis (2).

En el Perú, se ha identificado *Bartonella spp.*, a su vez *Leptospira spp.*, y también *Rickettsia spp.* como patógenos emergentes y reemergentes causantes de SFA en la selva sur, con una frecuencia de aislamiento mayor al 30% de los casos de SFA (7) y con frecuencias hasta ahora desconocidas en nuestro lugar de estudio por lo que se

destacan los relevantes vacíos en el conocimiento actual que deben abordarse para mejorar nuestra comprensión de la SFA en la región (2,7).

Por lo tanto, para solucionar el problema se debe implementar un programa de vigilancia epidemiológica con la capacidad de poder determinar los principales patógenos bacterianos causantes de SFA mediante pruebas de laboratorio que utilicen técnicas moleculares. En ese sentido, la identificación del agente causal permitiría la elaboración e implementación de protocolos de tratamiento antibiótico específico. Además de promover la sensibilización de los pacientes, el entorno familiar y los trabajadores de salud sobre la importancia del diagnóstico y cumplimiento del tratamiento prescrito (8).

El objetivo general de este trabajo fue determinar al agente etiológico infeccioso del síndrome febril agudo basada en el análisis de patógenos bacterianos emergentes y reemergentes identificados en los pacientes atendidos en la red de salud Leoncio Prado año 2016.

Los objetivos específicos fueron determinar la frecuencia de *Leptospira spp.*, *Bartonella spp.*, *Rickettsia spp* a partir del análisis de sangre de pacientes con SFA mediante tets de amplificación del ADN y describir las características clínicas de los positivos para *Bartonella spp.*, *Leptospira spp.*, *Rickettsia spp*.

La hipótesis que se formuló fue *Bartonella spp.*, *Leptospira spp.*, *Rickettsia spp* son patógenos bacterianos emergentes y reemergentes causantes de síndrome febril agudo en pacientes enrolados en la Red de Salud Leoncio Prado año 2016.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Zaidi AK describió en 2004, en la región de Asia acerca de la etiología del SFA y la influencia de no establecer un diagnóstico etiológico en la toma de decisiones clínicas, donde ésta se ve comprometida debido a que los datos epidemiológicos basados en evidencia sobre la fiebre son insuficientes en un área tropical (9).

Recht J, en 2017, en un estudio realizado en Brasil, Colombia, Perú y Venezuela enfatiza que, por historia, la Malaria se considera la razón más frecuente de fiebre de origen infeccioso en las zonas tropicales del continente americano (cuenca del Amazonas); sin embargo, diversos factores además del progreso significativo hacia la contención de la Malaria durante el último decenio han resultado en una menor incidencia. Esto derivó en una mayor proporción de pacientes con síndrome febril agudo (SFA) que no presentan malaria pero cuyo agente patógeno causal se desconocía en un gran porcentaje de casos (10).

Petersen E. y el CDC reportaron en el 2018, acerca de las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) cuya definición puede ser entendida como nuevas infecciones debido a cambios o evolución de patógenos existentes, infecciones que se catalogan como conocidas y que se expanden hacia áreas geográficas o poblaciones nuevas, infecciones que anteriormente no reconocidas que aparecen en regiones que experimentan transformación ecológica o infecciones antiguas que vuelven a surgir debido a la resistencia a los fármacos antimicrobianos y/o a la insuficiencia en las medidas de salud pública. En estos documentos científicos se destaca la presencia de patógenos bacterianos emergentes en diversas patologías (11, 12).

Ricapa-Antay, en el 2018, en una investigación realizada en Madre de Dios, Perú; analizó muestras de suero que pertenecen a pacientes con síndrome febril y describió que hasta un 39.6% de pacientes con síndrome febril dieron positivo para bacterias emergentes y reemergentes. Los agentes etiológicos caracterizados fueron *Rickettsia spp.* (6.5%), seguida de *Leptospira spp.* (11,5%) y por último *B. bacilliformis* (21.6%) (7).

Petrakovsky J en el 2014, realizó un trabajo sobre la infección por *Leptospira* como una enfermedad de transmisión zoonótica con alcance mundial causada por bacterias pertenecientes al género *Leptospira*. Además de la transmisión endémica, varios brotes epidémicos en la población humana han ocurrido en América Latina, luego de inundaciones masivas o fenómenos climatológicos. Las especies más frecuentes aisladas en Latinoamérica tanto de animales como de humanos infectados son *Leptospira interrogans*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira licerasiae*, *Leptospira noguchi*, *Leptospira kirschneri* y de forma general la prevalencia de pacientes con SFA y positivos para *Leptospira* oscilaba entre 6% y 14% (13).

Del Valle Mendoza J, en el 2014, determinó la presencia de la bacteria que causa la Enfermedad de Carrión (*Bartonella bacilliformis*), enfermedad que tiene dos fases bien establecidas, con una alta letalidad en ausencia de un tratamiento antibiótico adecuado. *B. bacilliformis* se estudió en 113 muestras de sangre sospechosas de Enfermedad de Carrión según criterios clínicos, a pesar de la ausencia de un frotis de sangre con positivo, mediante dos técnicas de PCR diferentes (utilizando cebadores genéticos 16S rRNA específicos de *Bartonella* y universales), se pudo establecer que cerca del 20% de estas muestras fueron positivas para *Bartonella* como agente causal de la enfermedad. Queda establecido el rol de esta bacteria como agente patógeno bacteriano reemergente en el Perú (14).

Moreira-Soto, en 2016 en Costa Rica, determinó que las Rickettsiosis están asociados con alta morbilidad y alta mortalidad en la región, lo que puede estar ocasionado por el desconocimiento del diagnóstico entre los médicos y la superposición o enmascaramiento de los síntomas clínicos. Entre las principales especies asociadas con enfermedades humanas en América Latina se encuentran *Rickettsia rickettsia*, seguido de *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia typhi* y también de *Rickettsia massiliae*. En diversas series de enfermedades febriles, la proporción de síndrome febril agudo atribuida a *Rickettsia* varió de 0.9% a 18%. Es probable que la enfermedad también esté subdiagnosticada en otras áreas de América Latina (15).

Palacios-Salvatierra R, en el año 2018 trabajó con muestras que provenían de las localidades peruanas de Ayacucho, Madre de Dios y Cajamarca con el objetivo de caracterizar rickettsias en humanos con síndrome febril agudo no específico. Se

realizaron aislamientos en cultivos con células Vero ATCC y otras líneas celulares alternativas. Antes de realizar la extracción y amplificación del material genético bacteriano por técnicas de biología molecular, se verificó la viabilidad por inmunofluorescencia indirecta. Después de realizado la prueba de PCR, el producto amplificado se purificó y se secuenció. El análisis de cuatro secuencias fue compatible con *R. asembonensis* y una secuencia fue compatible con *Coxiella burnetti* (16).

Mogollon-Pasapera indica en su trabajo que el número de especies conocidas de *Bartonella* se encuentra en un aumento rápido. Bajo este contexto, los descubrimientos recientes de nuevas especies de esta bacteria resaltan la importancia de los recursos básicos de biología molecular que traerían importantes beneficios para la salud pública si estuvieran disponibles en áreas endémicas como en Perú. La limitación de recursos es de hecho una de las razones por las que aún no se han especificado muchos aspectos relacionados con las infecciones por *Bartonella*. Si bien los datos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico se obtienen y actualizan continuamente, una preocupación importante radica en el aumento de la población de mayor riesgo con infecciones e inmunodeficiencia por *Bartonella*. El número de pacientes diagnosticados con VIH, cáncer, tuberculosis y muchas otras enfermedades debilitantes crece continuamente, y apenas se empieza a comprender hasta qué punto y de cuántas formas la *Bartonella* puede afectar nuestra salud. Por esta razón, la investigación sobre la bartonelosis debería recibir un mejor apoyo en muchos países (17).

Allan K, en 2020 refiere que se necesita identificación molecular para establecer una adecuada comprensión de la epidemiología de la leptospirosis y para definir cuáles son las fuentes de infección humana. En su trabajo aplica métodos moleculares para identificar las especies y genotipos de *Leptospira* (PCR a tiempo real del gen lipL32) infectantes entre pacientes y los compara con los genotipos de *Leptospira* detectados en animales. Los casos de Leptospirosis positiva fueron secuenciados y comparados con las secuencias obtenidas previamente de animales. Se detectó *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira interrogans*, *Leptospira kirschneri* y una indeterminada. Sus resultados dan cuenta de que una amplia variedad de especies de *Leptospira* puede causar infección humana (18).

Abarca K, en su trabajo publicado en 2014 describe que en Latinoamérica las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas son infecciones con un carácter emergente y reemergente. Su estudio muestra que *Rickettsia rickettsia*, *R. parkeri* y *R. massiliae* son responsables de enfermedades en humanos. Este trabajo da el contexto para la identificación nuevas especies en las cuales estaría pendiente establecer su patogenicidad. Además, el trabajo da cuenta detallada de la distribución geográfica y la presentación clínica de las rickettsiosis en América Latina (19).

Peñataro P, en 2023 publica un protocolo que establece el uso de una PCR semicuantitativa para detectar agentes hemáticos de enfermedades febriles agudas. Los blancos por identificar van dirigidos a etiologías comunes de enfermedad febril aguda en una región nor-oriental del Perú, sumado a etiologías de epidemias recientes, etiologías que requieren una respuesta inmediata de salud pública y patógenos adicionales de endemidad desconocida. El protocolo incluye la identificación de *Bartonella*, *Rickettsia* y *Leptospira*. El objetivo principal buscó cuantificar la carga de enfermedad febril aguda atribuible a cada patógeno en un panel de diagnóstico, o la fracción atribuible a la población específica de etiología. La inclusión de controles es necesaria para estimar las asociaciones entre la detección de patógenos y la enfermedad febril aguda por etiología mientras se ajustan las tasas de infecciones subclínicas (20).

Acestor N, en el año 2012 reconoce que la falta de conocimiento de la distribución de estos patógenos causantes de enfermedad febril no palúdica sumado con la falta de detección y diagnóstico en el punto de atención para identificarlos son causantes del inadecuado manejo efectivo de la enfermedad. Concluye que la distribución de estos patógenos es muy heterogénea. Entre las estrategias para contrarrestar esta condición plantea ampliar los mapas de distribución de patógenos lo que se puede lograr rápidamente a un costo bajo. Esto proporcionaría un punto de partida para identificar el lugar geográfico probable donde se encuentren. Todo ello con el objetivo de estandarizar la metodología del estudio que podrían guiar el desarrollo de algoritmos mejorados para el manejo sindrómico de la fiebre, priorizar el desarrollo del diagnóstico y guiar la terapia empírica (21).

Dittrich en el año 2015 publicó un estudio donde analiza las muestras de 1051 (95%) de 1112 pacientes con LCR disponible para análisis en un país tropical. De estas muestras 254 (24%) tenían una infección del SNC atribuible a un patógeno bacteriano o fúngico, el 90 (35%) fueron causadas en primer lugar por *O. tsutsugamushi*, seguidas de *Rickettsia typhi* / *Rickettsia spp* o *Leptospira spp*. Estos patógenos fueron más frecuentes que las infecciones bacterianas convencionales. El estudio concluye que estas infecciones caracterizadas por ser desatendidas muestran elevada carga de enfermedad tratable del SNC en grandes zonas endémicas y que por lo tanto necesitan de adecuados programas de vigilancia epidemiológica (22).

Sykes J, en el 2020 escribió sobre el rol del diagnóstico en epidemiología, manejo, control y vigilancia epidemiológica de la Leptospirosis. Su trabajo presenta un enfoque de One Health para la epidemiología, el manejo, los programas de vigilancia y la contención de la leptospirosis. El objetivo es lograr diagnósticos accesibles y precisos que se pueden aplicar a humanos, animales de compañía y ganado abarcando de esta manera un enfoque holístico de la enfermedad. Para la detección de *Leptospira spp*. Se utilizó cultivo, histopatología e inmunotinción de tejidos o muestras clínicas, y PCR. Estos métodos son útiles en el contexto de nuestra comprensión cada vez mayor de la diversidad de patógenos que comprenden *Leptospira spp*. En resumen, el autor recomienda utilizar enfoques novedosos, como la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y técnicas que se fundamentan en cortas repeticiones palindrómicas interespacidads y agrupadas de forma regular (CRISPR) para la detección de ácido nucleico de la bacteria como pruebas eficientes y de bajo costo (23).

Verma VK, en 2012 realiza una revisión que identifica a las patologías causadas *Leptospira* como el conjunto de enfermedades zoonóticas directas más comunes pero desatendidas a nivel global. Puntualiza que en los últimos años se ha considerado como una infección reemergente de importancia en salud pública y de alcance mundial tanto en regiones considerados desarrollados como en regiones que se encuentran en desarrollo. El estudio indica que las pruebas moleculares como PCR-RFLP, la amplificación en tiempo real, PCR multiplex son útiles para la detección, diferenciación rápida y confirmación de leptospirosis patógenas y no patógenas tanto en humanos como en animales. En conclusión, se destaca la leptospirosis como una enfermedad

de alcance mundial con elevada población susceptible y tasas de transmisión de la enfermedad alta (24).

Tulsiani en 2010 publicó *Emerging tropical diseases in Australia*. A pesar de ser un estudio publicado en 2010 da cuenta de la leptospirosis como una enfermedad potencialmente mortal. El objetivo del estudio fue lograr que los médicos deben ser conscientes de la presencia de leptospirosis como enfermedad endémica y reconocer los síntomas iniciales de la enfermedad. Brinda un enfoque diagnóstico de leptospirosis basado en ELISA antes de la validación de las técnicas de amplificación de material genético (25).

Mühldorfer K, publica *Murciélagos y patógenos bacterianos: una revisión*, en el año 2013. En esta publicación describe la aparición de enfermedades infecciosas emergentes y su relevancia para la salud pública. Su enfoque particular sobre la prevalencia de bacterias patógenas en los murciélagos y su impacto en la mortalidad de los murciélagos y su relación con su transmisión a humanos es relevante para nuestro estudio. Se sabe poco sobre el contexto ecológico real o incluso los ciclos de transmisión que involucran a los murciélagos, humanos y otros animales como animales de compañía y ganado. Para patógenos bacterianos como *Bartonella* y *Leptospira spp.* Se describe importancia para las enfermedades en murciélagos, humanos y otros animales (26).

Fitte B, en su trabajo publicado el año 2022 caracterizó mediante técnicas moleculares *Leptospira spp.* y *Bartonella spp.* en roedores urbanos de la capital de Argentina. Tanto *L. interrogans* como *L. borgpetersenii* fueron detectadas en los roedores de la especie *Rattus norvegicus* y los de la especie *M. musculus* respectivamente. No se identificó *Bartonella spp.* No se encontró relación entre la presencia de bacterias y roedores frente a los factores ambientales como el género del huésped y la estacionalidad. El objetivo del estudio fue confirmar el rol de estos mamíferos urbanos como reservorio de *Leptospira spp.*, en base a ello establecer estrategias de control basadas en el enfoque One Health (27).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Aspectos generales

El síntoma de la fiebre es común en cualquier enfermedad infecciosa sistémica. La mayoría de los males febriles de origen infeccioso cuyo agente etiológico no se logra establecer tiene implicancias tanto epidemiológicas como de manejo terapéutico (28). Es en este contexto, desde la década de 1950, la medicina se ha enfrentado a enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, en esta lucha los patógenos emergentes ahora se consideran una importante amenaza microbiológica para la salud pública (6,29). En este grupo destacan los patógenos bacterianos emergentes, los cuales tienen múltiples factores involucrados en su aparición, así como importantes desafíos futuros. Se ha identificado 26 enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes importantes de origen bacteriano; la mayoría de ellas surgieron a partir de un reservorio animal y se consideran zoonosis mientras que otras surgieron a partir de fuentes de agua (6). El desarrollo de nuevas metodologías de diagnóstico, mejoras en los métodos de cultivo bacteriano, la llegada e implementación de técnicas moleculares a la par del aumento de la exposición humana a patógenos bacterianos como resultado de cambios demográficos, sociales y ambientales; y la aparición de diversas cepas bacterianas con mayor virulencia e infecciones oportunistas, son los factores que han determinado el aumento de la frecuencia de enfermedad febril aguda con etiología bacteriana (6,14).

En el contexto latinoamericano, los agentes patógenos bacterianos de importancia caracterizados fueron *B. bacilliformis*, *Leptospira spp.* y *Rickettsia spp.* (7).

Artículos científicos publicados en los últimos años dan cuenta de la importancia de la dinámica de aparición y reaparición de enfermedades ocasionadas por agentes patógenos bacterianos entre los que se menciona a las rickettsias considerándolas un grave problema desde la perspectiva de la salud pública en USA y en el extranjero. En la actualidad las características clínicas de las infecciones rickettsiales se describen en conjunto con los fundamentos científicos actuales, considerándose la rickettsiosis emergente y reemergente en directa relación con los problemas en el control de las garrapatas que son sus principales vectores (30).

Sobre *Bartonella spp.* se ha informado una amplia variedad de especies en la naturaleza, presenta un amplio espectro de reservorios animales, cada vez se descubre una diversidad más grande de vectores de artrópodos confirmados y potenciales. En muchos contextos se presentan limitaciones al momento del diagnóstico y el establecimiento de la eficacia del tratamiento (31). En la actualidad, los datos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico se obtienen con relativa facilidad, sin embargo, pese a este avance persiste siendo un problema el aumento de la población de mayor riesgo con infecciones e inmunodeficiencia por *Bartonella*. El número de pacientes diagnosticados con VIH, cáncer, tuberculosis y muchas otras enfermedades que debilitan el sistema inmunológico crece continuamente, y apenas se empieza a comprender hasta qué punto y de que formas *Bartonella* puede afectar el organismo (17).

La infección causada por *Leptospira spp.*, es considerada de importancia desde el ámbito de la salud pública que afecta tanto a humanos como a animales. Esta enfermedad se desarrolla sobre todo en climas húmedos subtropicales y tropicales con datos estimados de 900,000 infecciones en humanos y alrededor de 49,000 muertes por año, por lo que se le considera una amenaza emergente por aumentar su frecuencia en todo el mundo (32, 33). En el Perú se ha descrito que el contacto con animales en el entorno laboral y dentro del hogar como riesgosa para el contagio por *Leptospira*. Los huéspedes animales examinados en diversos estudios tenían una alta seroprevalencia de *Leptospira*, incluso entre las aves. Es de resaltar que la seroprevalencia en aves no se ha correlacionado con la transmisión de las bacterias a los seres humanos. Se ha identificado a *Leptospira* como causante de enfermedad febril aguda en localidades como Ucayali, Manu y en Tumbes (34).

2.2.2 Patógenos emergentes y reemergentes

Los agentes patógenos que causan enfermedades emergentes y reemergentes son el resultado de múltiples interacciones entre los que destacan los aspectos sociales de la salud, el impacto del cambio climático y las condiciones prevalentes e identificables de ciertas poblaciones. En estas condiciones pueden existir situaciones que pueden desencadenar emergencia sanitaria, impactando directamente en la salud de una

población, ya sea por desconocimiento o por su rápida propagación, resultando en un problema de seguridad sanitaria (35). La identificación de estos microorganismos y su impacto en la población debe orientar los esfuerzos hacia la prevención y la generación de estrategias de contención adecuadas. En el Perú, diversos estudios describen como patógenos emergentes y reemergentes a los arbovirus sin embargo no hay mucha información sobre agentes patógenos bacterianos que cumplan estas características (36).

En este contexto, las enfermedades producidas por agentes infecciosos siguen siendo una causa importante de la carga mundial de morbilidad. En lo que respecta a los patógenos bacterianos ha habido amenazas de nuevas enfermedades durante las últimas tres décadas debido a la evolución y adaptación de estos microorganismos y a la reaparición de enfermedades que se creían ya controladas debido al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y la capacidad de propagarse a nuevas áreas geográficas (35, 37). Las enfermedades emergentes y reemergentes tienen un impacto importante a nivel socioeconómico y de salud pública. Establecer un control requiere vigilancia, investigación y capacitación continua, mejores instalaciones de diagnóstico y un eficiente sistema de salud pública (5, 37). El estudio de las patologías infecciosas bacterianas emergentes y reemergentes es de importancia relevante desde el enfoque clínico y epidemiológico.

Lo que se conoce como enfermedades emergentes se podrían caracterizar mejor como "enfermedades del progreso humano". Estas se superponen a las consideradas endémicas como son las diarreicas, la malaria y la tuberculosis en países como el Perú. Además de esto, se describe en la actualidad que un número importante de patógenos se están volviendo cada vez más resistentes a los medicamentos antimicrobianos usados para combatirlos, lo que dificulta y, en algunos casos, imposibilita el tratamiento (38).

Para profundizar el tema y tener una visión amplia del problema de emergencia y reemergencia de los microorganismos patógenos, una revisión identificó 1.407 especies reconocidas de patógenos humanos, el 58% se consideran zoonóticas. Del total identificado, 177 se consideran emergentes o reemergentes. Los patógenos zoonóticos representan la fuente más probable de enfermedades infecciosas

emergentes y reemergentes, pero solo una pequeña minoría ha demostrado ser capaz de causar grandes epidemias en la población humana (39). Esto no significa que los que si puedan hacerlo generen un impacto importante en la salud pública.

En la actualidad, sabemos que las afirmaciones optimistas de que las enfermedades infecciosas serían eliminadas como una amenaza importante para la salud humana se han visto frustradas por infecciones emergentes y reemergentes. En este grupo se pueden mencionar a las fiebres hemorrágicas, que se describen como un tipo particular de presentación de la enfermedad febril aguda que han generado un gran impacto en el sistema de salud y en general sobre la salud pública (40). Se ha descrito un marcado aumento de las infecciones causadas por bacterias resistentes. En este contexto es importante comprender la dinámica de las infecciones emergentes y reemergentes para establecer esfuerzos en la búsqueda de reducir la morbilidad y la mortalidad de dichas infecciones, establecer políticas relacionadas con la preparación para amenazas infecciosas y tomar decisiones sobre dónde utilizar los recursos limitados en la lucha contra las infecciones (40,41).

2.2.3 Enfermedad febril aguda o síndrome febril agudo

Síndrome febril agudo y la enfermedad febril aguda son términos que a menudo se usan indistintamente. Se ha descrito que la EFA es una condición frecuente por la que los individuos requieren atención médica en todo el mundo (2), esta representa un espectro de etiologías de los males infecciosos con importantes variaciones geográficas y poblacionales. En la literatura médica aún no existe un enfoque estandarizado para realizar investigaciones etiológicas de este padecimiento. Esta situación limita la interpretación y su caracterización a nivel mundial y en particular en países en desarrollo (40). Por lo tanto, es importante caracterizar las metodologías de investigación actuales (42). En este contexto, es necesaria una implementación más amplia de métodos estandarizados para su diagnóstico y reporte con detección de enfermedades de múltiples patógenos. El conocimiento de la variedad de etiologías y sus contribuciones a la carga global de enfermedad se consideran un aporte clínico y epidemiológico relevante. Esto puede orientar la asignación de recursos, fortalecer la

detección y respuesta a brotes, enfocar los esfuerzos de prevención y mejorar la atención clínica, especialmente en entornos con recursos limitados donde su control, a menudo, se basa en el tratamiento empírico (42, 43).

El abordaje de la EFA, desde la perspectiva diagnóstica, comprende múltiples pruebas desde muestras de sangre para hemocultivos, coagulación y pruebas serológicas inmunocromatográficas (ICT), prueba inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y aplicación de PCR específica para un determinado agente infeccioso o en plataformas multiplex (7, 44).

Pese a que los test moleculares, como la PCR son altamente específicas y sensibles de debe mencionar que incluso con mejoras en la sensibilidad, muchas enfermedades infecciosas no liberan material genético del patógeno en el torrente sanguíneo en cantidades suficientes para ser diagnosticadas por pruebas de amplificación del material genético usando muestras de sangre o suero. Un enfoque para superar la escasez de ADN bacteriano genómico ha sido detectar ARN transcrito, que para algunas dianas transcritas puede estar presente muchas veces más que el ADN genómico (45). Otros enfoques se basan en el aumento del volumen de sangre recolectada o hacen uso de la fracción de glóbulos blancos de muestras de sangre, que para las bacterias intracelulares pueden ser más sensibles (46).

En países como el Perú, con recursos limitados, la mitad de los pacientes pueden esperar hasta 4 días desde el inicio de la enfermedad y un porcentaje alto hasta una semana para presentarse a la atención médica para su evaluación. Una amplia gama de padecimientos que la causan, tales como Zika, hantavirus y *Rickettsia*, tienen solo una breve ventana de detección en la que el material genético circulante es detectable en muestras de sangre, aunque los síntomas pueden continuar más allá de esta ventana. Nuevos enfoques para usar pruebas de amplificación de material genético para detectar una firma de expresión de ARN del huésped en lugar de ácidos nucleicos patógenos pueden eludir estas limitaciones (8, 47). Sin embargo, en otros casos el material genético de los patógenos como *Leptospira* y *Bartonella* son estables para su identificación durante la fase sintomática caracterizada por fiebre (14, 41).

2.3 Definición de términos básicos

Síndrome febril agudo: Temperatura oral mayor a 38° Celsius menor a 7 días de duración.

Coinfección: Presencia de dos o más patógenos causantes de enfermedad en un mismo individuo al mismo tiempo.

Cocirculación: Circulación simultanea de los agentes patógenos o sus vectores.

Enfermedad reemergente: Se define como el resurgimiento de enfermedades que habían sido consideradas en apariencia erradicadas o su incidencia disminuida. Aparecen a menudo como brotes o incluso epidemias.

Enfermedad emergente: Catalogada como nueva, o enfermedad conocida que aparece por primera vez en un área determinada o que se presenta con manifestaciones desconocidas o indiferenciadas microorganismo.

PCR: el test de reacción en cadena de la enzima polimerasa, se fundamenta como una técnica de amplificación de material genético.

Síndrome: Es la presencia de signos clínicos y también de sintomatología que manifiesta el paciente en una enfermedad.

2.4 Hipótesis de investigación

Hipótesis general

No aplica

Hipótesis específicas

No aplica

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Considerando la intervención del investigador: se realizó un estudio observacional; según el alcance, fue descriptivo; según el número de mediciones de la o las variables de estudio, fue transversal; según el momento de la recolección de datos, el estudio fue retrospectivo.

3.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con síndrome febril que se atendieron en los establecimientos de salud de la unidad ejecutora Leoncio Prado.

Población de estudio

Muestras sanguíneas provenientes de pacientes con síndrome febril atendidos en la red de salud Leoncio Prado durante 2016. Las muestras fueron obtenidas en el contexto del DS N° 014-2016-SA el cual declara en estado de emergencia sanitaria el departamento de Huánuco por un brote de enfermedad febril aguda dejando en consideración a la vigilancia epidemiológica como actividad mandatoria de salud pública.

Criterios de selección

De inclusión

En el contexto de la vigilancia epidemiológica del síndrome febril se incluyó a todo paciente independientemente de la edad o sexo que se presentó en la sala de emergencia o por consultorio externo del establecimiento de salud con enfermedad febril aguda, definida como, fiebre (mayor que o igual a 38 °C (grados Celsius) durante menos de 7 días de duración) junto a alguno o más de uno de los siguientes:

Dolor de cabeza, mialgia, dolor ocular y / o dolor articular

Fatiga
Acceso de Tos
Náuseas y/o Vómitos
Mareos
Dolor en la garganta
Dificultad al momento de respirar
Rinorrea
Diarrea
Alteraciones del sensorio
Ictericia
Rigidez en el cuello
Manifestaciones de sangrado.

De exclusión

Fiebre de más de siete días y/o fiebre con foco identificado (urinario, pulmonar, gastrointestinal, dérmico, etc.)

Lugar de ejecución

Nuestro estudio analiza una base de datos secundaria obtenida a partir de un estudio inicial realizado en las unidades ejecutoras de salud de la Red de salud Leoncio Prado. Se estableció una estrategia de vigilancia de síndromes febriles basados en la clínica del paciente. Se contó con la colaboración de establecimientos de salud administrados por las Redes de atención del Minsa - Perú.

Tamaño de muestra

En base a los criterios de inclusión, se analizaron datos obtenidos de 279 muestras de pacientes que acudieron a los establecimientos de la red de salud Leoncio Prado con síndrome febril agudo durante el 2016 por lo que se identifica como una muestra censal.

Muestreo

El muestreo inicial de tipo censal. Se recolectaron muestras de 279 pacientes que se registraron en una base de datos que no contenía identificadores personales.

3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se obtuvieron los datos a partir de un formato de recolección de información validada donde se registran la información del paciente, su sintomatología clínica. Los resultados de laboratorio que indiquen la etiología del síndrome febril se agregaron a la base de datos. Los datos incompletos o no registrados no fueron considerados para el análisis.

Muestras

Para el estudio inicial las muestras sanguíneas se obtuvieron en el marco de la vigilancia epidemiológica donde se extrajeron utilizando Vacuette® TUBE para Serum Separator Clot Activator (Austria). Posterior a la obtención, la totalidad de las muestras se almacenaron a -80 ° C y luego fueron transportadas a las instalaciones del laboratorio siguiendo los protocolos de envío del ente regulador nacional para realizar ensayos moleculares.

Extracción de ADN

La extracción del material genético bacteriano fue realizada según las indicaciones del kit de extracción comercial de Roche Applied Science (Mannheim, Alemania). Se realizó con 200 microlitros de cada muestra de sangre recolectadas. El ADN bacteriano que se obtuvo después del proceso de extracción. Se diluyó en 100 microlitros de agua free y luego se procesó o almacenó a -20 ° C hasta su uso.

Amplificación por PCR

Detección por ensayo de PCR en tiempo real de *B. bacilliformis*, *Leptospira spp.* y *Rickettsia spp.*

Se amplificó el material genético con cebadores específicos y una sonda para un gen específico de la especie de *B. bacilliformis* (48), el gen denominado PanR8 de *Rickettsia spp.* (49) y el gen denominado LipL32 de *Leptospira spp.* (50). Cada reacción se llevó a cabo en condiciones estandarizadas de laboratorio.

Tanto para *B. bacilliformis*, como para *Leptospira spp.* y *Rickettsia spp.* se usaron controles positivos con cepas de colección. En control negativo se basó en la reacción de amplificación de ácidos nucleicos sin ADN molde.

También se estableció un control interno estandarizado, la beta-globina humana.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Análisis estadístico

El análisis fue realizado con la información obtenida, desde el estudio inicial se construyó una base de datos en Microsoft Excel utilizando la técnica de la doble digitación para minimizar errores. Posteriormente se utilizó el programa estadístico STATA versión 11.2. (Data Analysis and Statistical Software) el cual es un programa estadístico completo e integrado que brinda las herramientas que son necesarias para el análisis estadístico de los datos.

3.5 Aspectos éticos

Análisis secundario a partir de un primer estudio que fue evaluado y luego aprobado por el comité de ética acreditado del Hospital Regional docente de Cajamarca por su naturaleza multicéntrica con número de expediente 1958851. Cuenta con el permiso de ejecución de estudios de investigación correspondiente de la Red de salud y establecimiento de salud donde se llevó a cabo el estudio n.º 020-2026-GRHCO-HTM-UADI

Las muestras fueron tomadas en situación de emergencia sanitaria por enfermedad febril y en el contexto de vigilancia epidemiológica del síndrome febril como mandato de salud pública según lo que determinan las normas de la Organización Mundial de la Salud para la vigilancia de la salud pública y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

La base de datos es anónima, no se colocaron identificadores personales para poder garantizar el anonimato y la confidencialidad de los datos.

IV. RESULTADOS

Nuestros resultados muestran que del total de 279 muestras analizadas de pacientes con SFA 125 (44.8%) tienen entre 18 a 39 años, seguidos por 44 (15.8%) pacientes de entre 40 a 59 años. Solo en un caso no fue registrada la edad, pero se consideró en el análisis debido a que la muestra resultó positiva para infección por *Leptospira spp.* De las muestras analizadas, 23 (8.2%) resultaron positivas para infección por *Rickettsia spp.* siendo 9 (39%) de estas positivas en el grupo de entre 18 a 39 años. En cuando a las muestras positivas para *Leptospira spp.*, en total fueron 15 (5.4%), de las cuales 6 (40%) tenían entre 18 y 39 años. En lo referente al sexo, del total de muestras analizadas, 142 (50.9%) pertenecen al género masculino. Las mujeres tenían una mayor frecuencia de infección por *Rickettsia spp.*, 13 (53.3%) mientras que los varones tenían mayor frecuencia de infección por *Leptospira spp.* 10 (66.7%) (Tabla 1). Del total de muestras analizadas ninguna resulto positiva para *Bartonella spp.*

Tabla 1. Características de la población

Características	Total de pacientes		<i>Rickettsia spp</i> +		<i>Leptospira spp</i> +	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%
Edad (años)						
<5	16	5.7	0	0	0	0
5–11	38	13.6	3	13.0	4	26.6
12–17	42	15.1	5	21.0	3	20.0
18–39	125	44.8	9	39.0	6	40.0
40–59	44	15.8	3	13.0	0	0
>60	13	4.6	3	13.0	1	6.7
No Registrado	1	0.3	0	0	1	6.7
Total	279	100.0	23	100.0	15	100.0
Sexo						
Masculino	142	50.9	10	43.7	10	66.7
Femenino	136	48.7	13	53.3	5	33.3

No registrado	01	0.4	0	0	0	0
Total	279	100.0	23	100.0	15	100.0

En lo referente a la presentación clínica entre las muestras de los pacientes que resultaron positivas por diagnóstico molecular para infección por *Rickettsia spp* y/o *Leptospira spp.*, estando la fiebre presente en todos de los pacientes, el síntoma general más común reportado fue dolor de cabeza con una frecuencia del 100.0% (n = 23) y 86.7% (n=13) seguido de mialgia con 91.3% (n = 21) y 66.7%(n=10) para *Rickettsia (+)* y *Leptospira (+)* respectivamente. En ningún caso de los positivos para los agentes patógenos en estudio se registró presentación clínica con manifestaciones de sangrado (Tabla 2).

Solo un paciente que dio positivo para infección por *Leptospira spp.* mostró una presentación clínica sugestiva de infección severa al presentar disminución del número de plaquetas en el examen de laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2. Presentación clínica de pacientes con resultados positivos para *Rickettsia spp.*, *Leptospira spp.*

Signos o síntomas		Total de muestras n = 279	Porcentaje	<i>Rickettsia spp.</i> + n = 23 (%)	<i>Leptospira spp.</i> + n = 15 (%)
Generales	Fiebre	279	100.0%	23 (100.0)	15 (100.0)
	Artralgias	229	82.1%	22 (95.6)	9 (60.0)
	Mialgias	231	82.8%	21 (91.3)	10 (66.7)
	Cefaleas	252	90.3%	23 (100.0)	13 (86.7)
	Dolor retro ocular	166	59.5%	14 (60.8)	5 (33.4)
	Dolor lumbar	127	45.5%	9 (39.1)	3 (20.0)
	Erupción cutánea	71	25.4%	8 (34.8)	2 (13.4)
	Hiporexia	147	52.7%	12 (52.1)	7 (46.7)
	Odinofagia	80	28.7%	4 (17.4)	1 (6.7)
	Náuseas y vómitos	134	48.0%	12 (52.1)	9 (60.0)
Manifestaciones de sangrado	Hematemesis	6	2.2%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Melena	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epistaxis	4	1.4%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Gingivorragia	3	1.1%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ginecorragia	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Petequias	4	1.4%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Equimosis	1	0.4%	0 (0.0)	0 (0.0)

Señales de alarma	Esputo hemoptoico	3	1.1%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dolor abdominal	12	4,3%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dolor torácico	3	1.1%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vómitos persistentes	1	0.4%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hipotermia	1	0.4%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Disminución de la diuresis	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Decaimiento excesivo	1	0.4%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hepatomegalia	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Disminución de plaquetas	8	2.8%	0 (0.0)	1 (6.7)
	Incremento del hematocrito	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
	Estado mental alterado	2	0.7%	0 (0.0)	0 (0.0)
Signos de Choque	Hipotensión	1	0.4%	0 (0.0)	0 (0.0)

Las bajas frecuencias de infección por *Rickettsia spp.* 23 (8.2%), *Leptospira spp.* 15 (5.4%) y el resultado negativo para *Bartonella spp.* determinadas a partir del total de 279 muestras de pacientes con SAF indican que estos patógenos bacterianos emergentes y reemergentes no tienen un rol predominante en cuanto a la etiología del SAF en la región estudiada, sin embargo, su hallazgo muestra un precedente epidemiológico de estos patógenos en la región.

Se encontró que no existe una mayor frecuencia en los parámetros clínicos de severidad del síndrome febril agudo con la presencia de *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.* (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de severidad clínica y la presencia de patógenos bacterianos

		<i>Rickettsia spp.</i> n (%)		Total
		Negativo	Positivo	n= 279 (%)
Criterios de Severidad	Presenta	256 (91.8)	23 (8.2)	279 (100%)
	No presenta	29 (10,4)	0 (0,0)	29 (10,4)
		227 (81.4)	23 (8.2)	250 (89.6)

		<i>Leptospira spp.</i> n (%)		Total
		Negativo	Positivo	n= 279 (%)
Criterios de Severidad	Presenta	264 (94.6)	15 (5.4)	279 (100%)
	No presenta	28 (10.0)	1 (0.4)	29 (10.4)
		236 (84.6)	14 (5.0)	250 (89.6)

V. DISCUSIÓN

El objetivo principal fue determinar la etiología infecciosa del SAF basado en el análisis de patógenos bacterianos emergentes y reemergentes identificados en los pacientes atendidos en la red de salud Leoncio Prado año 2016, los resultados logran identificar a dos patógenos bacterianos considerados como emergentes y/o reemergentes de los tres patógenos que se analizaron. Al respecto, en la literatura médica científica encontramos que *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.* son microorganismos que han surgido o resurgido en diversos escenarios y que según el CDC se enumeran entre los más de 50 nuevos patógenos humanos recientemente identificados que han sido reportados en los últimos 30 años (51). Ambos microorganismos son de naturaleza zoonótica y en ambos se establece una interacción patógeno-huésped-ambiente (52). Para lograr determinar la etiología infecciosa del SAF y los microorganismos evaluados se requieren análisis en laboratorios bien equipados, una infraestructura adecuada, bioseguridad y personal de laboratorio altamente capacitado lo que complementa el enfoque integrado de One Health (53).

Los resultados de este estudio se presentaron por grupos de edad, manifestaciones y severidad clínica. En la práctica clínica en todos estos grupos es difícil diferenciar con claridad las causas de la fiebre cuando las capacidades en el diagnóstico son limitadas. Esto puede dar como resultado un manejo inadecuado del paciente (54). Es así como diversos estudios describen a las enfermedades febriles como un desafío de salud pública, en particular en países en desarrollo donde no llegar al diagnóstico etiológico puede resultar en enfermedad recurrente, complicaciones e incluso muerte. En este contexto también se puede resaltar el uso inadecuado de fármacos antimicrobianos que implica el desarrollo de resistencia antibiótica y el impacto negativo en la microbiota (55). En el grupo estudiado se incluyeron 279 resultados de pacientes con adecuado grado de adecuación al estudio por cumplir los criterios de inclusión. Los resultados se pueden comparar por grupos de edad, sexo, presencia de sintomatología y severidad entre los patógenos bacterianos identificados.

Se identificó la presencia *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.* cuya frecuencia fue mayor en el grupo de 18 a 39 años para ambos patógenos. Además de presentar frecuencias similares entre varones y mujeres infectadas. Sobre *Leptospira spp.* la información es limitada en el Perú, una descripción realizada en la costa norte del país identifica 36 casos utilizando la prueba de micro aglutinación siendo más frecuente también entre las edades de 18 a 39 años (56). Sin embargo, la prueba de micro aglutinación a pesar de usarse como una prueba serológica de referencia no puede determinar el diagnóstico evaluando únicamente la seroconversión (57). El método utilizado en el presente trabajo se basa en la amplificación del material genético bacteriano que está presente en el contexto de un cuadro clínico sintomatológico como es la enfermedad febril aguda. Por esta razón, aporta desde la perspectiva clínica y epidemiológica. A nivel de Latinoamérica el estudio elaborado por Moreira et al. titulado Epidemiology of acute febrile illness in Latin America, identifica *Leptospira spp.* en 16% de los 12 714 pacientes considerados en 16 estudios evaluados. Este resultado contrasta con el 5.4% del total de muestras analizadas en este trabajo. Esta variación puede deberse tanto a factores ambientales como técnicas diagnósticas utilizadas. Sobre *Rickettsia spp.*, un estudio realizado entre 2013 y 2014 en la amazonía peruana conducido por Kocher C. et al. titulado Rickettsial Disease in the Peruvian Amazon Basin, encontró una frecuencia del 1.9% (38 de 2 562 pacientes evaluados) de Infección activa por rickettsias (58). Este contrasta con los resultados obtenidos por PCR en el presente trabajo donde se encontró un 8.2% de positivos para *Rickettsia spp.* El rango de edad de los positivos para este patógeno es similar en ambos estudios.

A pesar de que en la región de estudio ha habido reportes previos de la presencia de *Bartonella spp.* y además se han reportado y descrito a varias especies del vector transmisor de la enfermedad (59, 60) en esta investigación no se identificó ningún caso después del análisis de las muestras. Estos resultados negativos pueden atribuirse a variantes regionales como el clima, la distribución del vector competente y la presencia o ausencia del reservorio del agente patógeno.

Sobre las características clínicas, un estudio reciente realizado en el Perú donde se analizaron signos y síntomas en la infección por los microorganismos estudiados se encontró que además de fiebre todos los grupos presentaban cefalea, dolor muscular y dolor en articulaciones. Ese estudio, realizado por Ricapa-Antay et al., concluyó que no había diferencias con significación en la presentación clínica de los pacientes distribuidos en grupos infectados por cada bacteria patógena estudiada (7). En el presente trabajo se llegó a similar conclusión al encontrarse mayor frecuencia de cefalea y mialgia en todos los grupos estudiados. Los signos y síntomas restantes que se evaluaron fueron similares en todos los grupos estudiados por patógeno identificado.

En cuanto a la severidad clínica, se ha descrito la asociación de pacientes hospitalizados con leptospirosis con el aumento de precipitaciones en Brasil. Hacker KP et al., consideran a la presentación clínica severa como criterio de hospitalización (61). Si se enfocan los casos de síndrome febril agudo causados por *Rickettsia spp.*, se describe en la literatura que los episodios febriles suelen ser transitorios, no graves además de estar asociados con una presentación clínica heterogénea (62). El presente trabajo no encontró asociación entre parámetros clínicos de severidad del síndrome febril agudo con la presencia de *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.* Todos los estudios citados enfatizan el método molecular como una herramienta útil para identificar la etiología del síndrome febril.

Los hallazgos descritos en el presente trabajo sugieren implementar y/o reforzar la vigilancia epidemiológica regional del síndrome febril agudo. Con respecto a las líneas de investigación se deben enfocar en enfermedades emergentes y re emergentes y además en el diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas. Futuros estudios deben enfocarse en el impacto de estas enfermedades a nivel de los pacientes y los sistemas de salud. Además es importante establecer el impacto del diagnóstico de estos agentes patógenos y su correlación con el tratamiento antibiótico recibido y la resistencia antimicrobiana.

El presente estudio tiene limitaciones. Primero, el porcentaje de patógenos identificados en cada grupo podría ser mayor en relación al número de patógenos evaluados si se utilizaran otras plataformas moleculares multipatogénicas (como

FilmArray), sin embargo, al ser nuestro enfoque en bacterias emergentes y/o reemergentes las plataformas multipatógenas convencionales no los consideran en su panel de detección. En segundo lugar, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a otras regiones del Perú.

VI. CONCLUSIONES

1. Se determinó la etiología infecciosa de la enfermedad febril aguda basada en la identificación de los patógenos bacterianos emergentes y reemergentes: *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.*, en la región de estudio.
2. Las frecuencias de infección por *Rickettsia spp.* y *Leptospira spp.* indican que estos patógenos bacterianos emergentes y reemergentes juegan un rol en la etiología de la enfermedad febril aguda en la región estudiada.
3. No se encontraron diferencias en la presentación clínica y severidad de síndrome febril agudo entre los patógenos identificados.

VII. RECOMENDACIONES

Se debe continuar, fortalecer e implementar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad febril aguda considerando *Rickettsia* spp. y *Leptospira* spp., en la región de estudio.

Debido a que el presente trabajo es un estudio transversal, se sugiere que se amplie la ejecución de estudios de seguimiento a los pacientes con enfermedad febril aguda para determinar persistencia y seroconversión.

Considerar las características clínicas indiferenciadas reportadas con un enfoque en el diagnóstico etiológico en el manejo y tratamiento de los pacientes para evitar complicaciones, polifarmacia y resistencia a los fármacos antimicrobianos.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Eskerud JR, Laerum E, Fagerthun H, Lunde PK, Naess A. Fever in general practice. I. Frequency and diagnoses. *Fam Pract*. 1992; 9:263–269
2. Moreira J, Bressan CS, Brasil P, Siqueira AM. Epidemiology of acute febrile illness in Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Aug;24(8):827-835.
3. Phuong HL, de Vries PJ, Nagelkerke N, Giao PT, Hung LQ, Binh TQ, et al. Acute undifferentiated fever in Binh Thuan province, Vietnam: imprecise clinical diagnosis and irrational pharmaco-therapy. *Trop Med Int Health*. 2006; 11:869–879
4. Steurer J, Held U, Spaar A, Bausch B, Zoller M, Hunziker R, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med*. 2011; 9:56
5. Zumla A, Hui DSC. Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Global Overview. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4): xiii-xix.
6. Vouga M, Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jan;22(1):12-21.
7. Ricapa-Antay F, Diaz-Melon K, Silva-Caso W, Del Valle LJ, Aguilar-Luis MA, Vasquez-Achaya F, et al. Molecular detection and clinical characteristics of *Bartonella bacilliformis*, *Leptospira* spp., and *Rickettsia* spp. in the Southeastern Peruvian Amazon basin. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 4;18(1):618.
8. Robinson ML, Manabe YC. Reducing Uncertainty for Acute Febrile Illness in Resource-Limited Settings: The Current Diagnostic Landscape. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Jun;96(6):1285-1295.
9. Zaidi AK, Awasthi S, deSilva HJ. Burden of infectious diseases in South Asia. *BMJ* 2004;328:811-5.
10. Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, Herrera SM, Herrera S, Lacerda MVG. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. *Malar J*. 2017 Jul 4;16(1):273.
11. Petersen E, Petrosillo N, Koopmans M, ESCMID Emerging Infections Task Force

- Expert Panel. Emerging infections-an increasingly important topic: review by the Emerging Infections Task Force. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:369–75.
12. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. USA: U.S. Department of Health & Human Services; 2016 [actualizado 24 de junio de 2016; acceso 17 de diciembre de 2020]. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncezid/index.html>
 13. Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, Nájera-Aguilar P, Pereira MM. Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: reported outbreaks and literature review (2002-2014). *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Oct 16;11(10):10770-89.
 14. del Valle Mendoza J, Silva Caso W, Tinco Valdez C, Pons MJ, del Valle LJ, Oré VC, et al. Diagnosis of Carrion's disease by direct blood PCR in thin blood smear negative samples. *PLoS One*. 2014 Mar 20;9(3)
 15. Moreira-Soto A, Carranza MV, Taylor L, Calderón-Arguedas O, Hun L, Troyo A. Exposure of dogs to spotted fever group rickettsiae in urban sites associated with human rickettsioses in Costa Rica. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016Jul;7(5):748-753.
 16. Palacios-Salvatierra R, Cáceres-Rey O, Vásquez-Domínguez A, Mosquera-Visaloth P, Anaya-Ramírez E. Especies rickettsiales en casos humanos con síndrome febril agudo inespecífico en Perú [Rickettsial species in human cases with non-specific acute febrile syndrome in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018 Oct-Dec;35(4):630-635.
 17. Mogollon-Pasapera E, Otvos L Jr, Giordano A, Cassone M. Bartonella: emerging pathogen or emerging awareness? *Int J Infect Dis*. 2009 Jan;13(1):3-8.
 18. Allan KJ, Maze MJ, Galloway RL, Rubach MP, Biggs HM, Halliday JEB, Cleaveland S, Saganda W, Lwezaula BF, Kazwala RR, Mmbaga BT, Maro VP, Crump JA. Molecular Detection and Typing of Pathogenic *Leptospira* in Febrile Patients and Phylogenetic Comparison with *Leptospira* Detected among Animals in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1427-1434.
 19. Abarca K, Oteo JA. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica [Clinical approach and main tick-borne rickettsiosis present in Latin America]. *Rev Chilena Infectol*. 2014

- Oct;31(5):569-76. Spanish.
20. Peñataro Yori P, Paredes Olórtegui M, Schiaffino F, Colston JM, Pinedo Vasquez T, Garcia Bardales PF, Shapiama Lopez V, Zegarra Paredes LF, Perez K, Curico G, Flynn T, Zhang J, Ramal Asayag C, Meza Sanchez G, Silva Delgado H, Casapia Morales M, Casanova W, Jiu B, Oberhelman R, Munayco Escate C, Silver R, Henao O, Cooper KK, Liu J, Houpt ER, Kosek MN. Etiology of acute febrile illness in the peruvian amazon as determined by modular formatted quantitative PCR: a protocol for RIVERA, a health facility-based case-control study. *BMC Public Health*. 2023 Apr 11;23(1):674.VB
 21. Acestor N, Cooksey R, Newton PN, Ménard D, Guerin PJ, Nakagawa J, Christophel E, González IJ, Bell D. Mapping the aetiology of non-malarial febrile illness in Southeast Asia through a systematic review--terra incognita impairing treatment policies. *PLoS One*. 2012;7(9):e44269.
 22. Dittrich S, Rattanaovong S, Lee SJ, Panyanivong P, Craig SB, Tulsiani SM, Blacksell SD, Dance DA, Dubot-Pérès A, Sengduangphachanh A, Phoumin P, Paris DH, Newton PN. *Orientia*, *rickettsia*, and *leptospira* pathogens as causes of CNS infections in Laos: a prospective study. *Lancet Glob Health*. 2015 Feb;3(2):e104-12.
 23. Sykes JE, Reagan KL, Nally JE, Galloway RL, Haake DA. Role of Diagnostics in Epidemiology, Management, Surveillance, and Control of Leptospirosis. *Pathogens*. 2022 Mar 24;11(4):395
 24. Verma AK, Kumar A, Dhama K, Deb R, Rahal A, Mahima, Chakraborty S. Leptospirosis-persistence of a dilemma: an overview with particular emphasis on trends and recent advances in vaccines and vaccination strategies. *Pak J Biol Sci*. 2012 Oct 15;15(20):954-63.
 25. Tulsiani SM, Lau CL, Graham GC, Van Den Hurk AF, Jansen CC, Smythe LD, McKay DB, Craig SB. Emerging tropical diseases in Australia. Part 1. Leptospirosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010 Oct;104(7):543-56
 26. Mühldorfer K. Bats and bacterial pathogens: a review. *Zoonoses Public Health*. 2013 Feb;60(1):93-103.
 27. Fitte B, Kosoy M. Presence of *Leptospira* spp. and absence of *Bartonella* spp. in

- urban rodents of Buenos Aires province, Argentina. *Pathog Glob Health*. 2022 May;116(3):185-192.
28. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis* 2006;6:123
 29. Lewis, K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12: 371–387
 30. Adem PV. Emerging and re-emerging rickettsial infections. *Semin Diagn Pathol*. 2019 May;36(3):146-151.
 31. Breitschwerdt EB. Bartonellosis: one health perspectives for an emerging infectious disease. *ILAR J*. 2014;55(1):46-58.
 32. Mendoza MV, Rivera WL. Identification of *Leptospira* spp. from environmental sources in areas with high human leptospirosis incidence in the Philippines. *Pathog Glob Health*. 2019 May;113(3):109-116.
 33. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Oct;104(10):631-8.
 34. Salmon-Mulanovich G, Simons MP, Flores-Mendoza C, Loyola S, Silva M, Kasper M, et al. Seroprevalence and Risk Factors for *Rickettsia* and *Leptospira* Infection in Four Ecologically Distinct Regions of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Jun;100(6):1391-1400.
 35. Kuri-Morales PA, Guzmán-Morales E, De La Paz-Nicolau E, Salas-Fernández A. Enfermedades emergentes y reemergentes [Emerging and reemerging diseases]. *Gac Med Mex*. 2015 Sep-Oct;151(5):674-80. Spanish.
 36. Alva-Urcia C, Aguilar-Luis MA, Palomares-Reyes C, Silva-Caso W, Suarez-Ognio L, Weilg P, et al. Emerging and reemerging arboviruses: A new threat in Eastern Peru. *PLoS One*. 2017 Nov 14;12(11):e0187897.
 37. Chugh TD. Emerging and re-emerging bacterial diseases in India. *J Biosci*. 2008 Nov;33(4):549-55.
 38. Gomez-Lus R, Clavel A, Castillo J, Seral C, Rubio C. Emerging and reemerging pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Nov;16(3):335-9.

39. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1842-7.
40. Stephens DS, Moxon ER, Adams J, Altizer S, Antonovics J, Aral S, Berkelman R, et al. Emerging and reemerging infectious diseases: a multidisciplinary perspective. *Am J Med Sci*. 1998 Feb;315(2):64-75
41. Del Valle-Mendoza J, Palomares-Reyes C, Carrillo-Ng H, Tarazona-Castro Y, Kym S, Aguilar-Luis MA, et al. Leptospirosis in febrile patients with suspected diagnosis of dengue fever. *BMC Res Notes*. 2021 May 29;14(1):209.
42. Rhee C, Kharod GA, Schaad N, Furukawa NW, Vora NM, Blaney DD, et al. Global knowledge gaps in acute febrile illness etiologic investigations: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Nov 15;13(11):e0007792.
43. Luvira V, Silachamroon U, Piyaphanee W, Lawpoolsri S, Chierakul W, Leaungwutiwong P, et al. Etiologies of Acute Undifferentiated Febrile Illness in Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Mar;100(3):622-629.
44. Shelke YP, Deotale VS, Maraskolhe DL. Spectrum of infections in acute febrile illness in central India. *Indian J Med Microbiol*. 2017 Oct-Dec;35(4):480-484
45. Backstedt BT, Buyuktanir O, Lindow J, Wunder EA Jr, Reis MG, Usmani-Brown S, et al. Efficient detection of pathogenic leptospires using 16S ribosomal RNA. *PLoS One*. 2015; 10: e0128913.
46. Tennant SM, Toema D, Qamar F, Iqbal N, Boyd MA, Marshall JM, et al. Detection of typhoidal and paratyphoidal *Salmonella* in blood by real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (Suppl 4): S241–S250.
47. Zaas AK, Burke T, Chen M, McClain M, Nicholson B, Veldman T, et al. A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection. *Sci Transl Med*. 2017; 5: 203ra126.
48. Li DM, Liu YY, Du PC, Song XP, Liu QY. Detection of *Bartonella bacilliformis* by real-time PCR with TaqMan-MGB probe. *Microbiol China*. 2015;42(2):427–435
49. Kato CY, Chung IH, Robinson LK, Austin AL, Dasch GA, Massung RF. Assessment of real-time PCR assay for detection of rickettsia spp. and rickettsia rickettsii in banked clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):314–317

50. Stoddard RA, Gee JE, Wilkins PP, McCaustland K, Hoffmaster AR. Detection of pathogenic *Leptospira* spp. through TaqMan polymerase chain reaction targeting the LipL32 gene. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:247–255
51. Higgins R. Emerging or re-emerging bacterial zoonotic diseases: bartonellosis, leptospirosis, Lyme borreliosis, plague. *Rev Sci Tech*. 2004 Aug;23(2):569-81
52. Engering A, Hogerwerf L, Slingenbergh J. Pathogen-host-environment interplay and disease emergence. *Emerg Microbes Infect*. 2013 Feb;2(2):e5.
53. Bird BH, Mazet JAK. Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach. *Annu Rev Anim Biosci*. 2018 Feb 15;6:121-139
54. Teferi M, Desta M, Yeshitela B, Beyene T, Cruz Espinoza LM, Im J, et al. Acute Febrile Illness Among Children in Butajira, South-Central Ethiopia During the Typhoid Fever Surveillance in Africa Program. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 30;69(Suppl 6):S483-S491.
55. Lubell Y, Staedke SG, Greenwood BM, Kanya MR, Molyneux M, Newton PN, et al. Likely health outcomes for untreated acute febrile illness in the tropics in decision and economic models; a Delphi survey. *PLoS One*. 2011 Feb 24;6(2):e17439.
56. Herrera-Pérez D, Saavedra-Barón A, Fernández-Mogollón J. Leptospirosis y coinfecciones durante el Niño Costero en un hospital del norte peruano [Leptospirosis and co-infections during the coastal "El Niño" in a hospital in northern Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Jan-Mar;36(1):148-150.
57. Vilcarromero S, Marin J, Casapia M. Consideraciones para la definición de coinfección en casos de leptospirosis [Considerations for the definition of co-infection in leptospirosis cases]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Apr-Jun;36(2):360-361.
58. Kocher C, Morrison AC, Leguia M, Loyola S, Castillo RM, Galvez HA, et al. Rickettsial Disease in the Peruvian Amazon Basin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jul 14;10(7):e0004843.
59. Tejada A, Vizcarra H, Pérez J, Cáceres A, Quispe J, Pinto J, et al . Estudio clínico epidemiológico de bartonellosis humana en el valle del Monzón,

Huamalíes, Huánuco. An. Fac. med. [Internet] 2003; 64(4): 211-217 [citado 2021 Nov 17]. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832003000400002&lng=es.

60. Zorrilla V, Vásquez G, Espada L, Ramírez P. Vectores de la leishmaniasis tegumentaria y la enfermedad de carrion en el Perú: una actualización [Update on tegumentary leishmaniasis and carrion's disease vectors in Peru]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017 Jul-Sep;34(3):485-496.
61. Hacker KP, Sacramento GA, Cruz JS, de Oliveira D, Nery N Jr, Lindow JC, et al. Influencia de las precipitaciones en la infección y enfermedad por leptospira en un entorno urbano tropical, Brasil. Emerg Infect Dis. 2020 Feb;26(2):311-314.
62. Biswal M, Krishnamoorthi S, Bisht K, Sehgal A, Kaur J, Sharma N, et al. Enfermedades Rickettsiales: causas no poco frecuentes de enfermedades febriles agudas en la India. Trop Med Infect Dis. 15 de abril de 2020;5(2):59.

ANEXOS

1. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE INVESTIGACION - SINDROMES FEBRILES											
Todo caso que inicia cuadro clínico, con fiebre de inicio agudo.											
CÓDIGO	FECHA DE TOMA DE MUESTRA				FECHA DE LLEGADA AL LABORATORIO						
I. DATOS GENERALES											
LUGAR DE PROCEDENCIA:						Tipo: Hosp. [] C.S. [] P.S. [] Inst. Administrativa: MINSA [] EsSalud [] PNP [] FAA [] Priv. [] OTRO []					
II. DATOS DEL PACIENTE											
Nombres y Apellidos: _____											
Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____ Sexo: M [] F [] D.N.I.: _____											
Estado civil: Soltero(a) [] Casado(a) [] Conviviente [] Separado(a) [] Viudo(a) []											
Ocupación/ Tiempo: _____ / _____											
DATOS DEL DOMICILIO:											
DEPARTAMENTO:				DISTRITO:							
PROVINCIA:				LOCALIDAD:							
Referencia para localizar (Iglesia, fundo, establecimiento comercial, persona, contratante, etc)											
III. MIGRACION											
Tiempo que reside en domicilio actual						Años:			Meses:		
Si reside menos de 6 meses ¿Dónde vivía anteriormente?											
DEPARTAMENTO				DISTRITO							
PROVINCIA				LOCALIDAD							
Listado de localidades que el paciente visitó en los últimos 10 días:											
IV. CUADRO CLINICO											
										FECHA DE INICIO DE LOS SINTOMAS: / /	
SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	IGN.	SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	IGN.	SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	IGN.
Fiebre				Disnea				Artralgias			
Escalofríos				Palidez				Ictericia			
Cefalea				Náuseas/Vómito				Inyección conjuntival			
Mareos				Hiporexia				Fotofobia			
Rinorrea				Dolor abdominal				Dolor retroocular			

Tos				Diarrea				Erupción cutánea			
Expectoración				Disuria				Convulsiones			
Odinofagia				Mialgias							

SINTOMAS Y SIGNOS ESPECÍFICOS

MANIFESTACIONES DE SANGRADO	SI	NO	IGN.	SEÑALES DE ALARMA	SI	NO	IGN.	SIGNOS DE CHOQUE	SI	NO	IGN.				
Hematemesis				Dolor abdominal intenso y continuo				Hipotensión arterial							
Melena				Dolor torácico o disnea				Extremidades frías o cianóticas							
Epistaxis				Vómitos persistentes				Pulso rápido y débil							
Gingivorragia				Disminución brusca de la T° o hipotermia				Diferencial de la PA < 20 mmHg							
Ginecorragia				Disminución de la diuresis				Llenado capilar > 2 segundos							
Petequias				Decaimiento excesivo o hipotimia				Escala de Glasgow	<table border="1" style="width: 100px; height: 100px;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>						
Equimosis				Hepatomegalia o ictericia											
Hematuria				Disminución de plaquetas											
Espujo hemoptoico				Incremento del hematocrito				Apertura ocular (1-4)							
				Estado mental alterado (somniaencia o inquietud o irritabilidad o convulsión)				Respuesta motora (1-6)							
Otros sangrados								Respuesta verbal (1-5)							
				Derrame seroso al examen clínico				Total							
				(ascitis o derrame pleural o pericárdico)											

HOSPITALIZACION

SI	NO	FECHA: / /	HOSPITAL:	H.C.:
Tiempo de Enfermedad al momento de hospitalización _____ (en días)				
Diagnóstico de Ingreso	1:	2:		
EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD			FAVORABLE	
			FALLECIDO	
			REFERIDO	

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO

Fecha de inicio de tratamiento: ___ / ___ / ___ (Colocar la dosis entre los paréntesis)

Antibiótico administrado	Días de tratamiento
Penicilina ()	
Cloranfenicol ()	
Rifampicina ()	
Ciprofloxacina ()	
Eritromicina ()	
Ceftriaxona ()	
Clindamicina ()	
Otros	

NOMBRE DEL PERSONAL DEL CENTRO DE SALUD QUE REGISTRA LOS DATOS:

NOMBRE DEL MÉDICO TRATANTE:

Cargo: _____

Firma: _____